



Erhard F. Kaleta

## Herpesviren der Vögel und Reptilien

In Mitteleuropa leben seit der Römerzeit Hühner, Gänse, Enten und Tauben gemeinsam mit Menschen in Haus, Hof und Garten. Die Zahl dieser Tiere je Gehöft war während vieler Jahrhunderte eher klein und ihr praktischer Nutzen als Lieferanten von Eiern, Fleisch, Schmalz und Federn blieb gering. Wilhelm Busch hat mit der Geschichte von der „Witwe Bolte“ und die Brüder Grimm haben mit den „Bremer Stadtmusikanten“ in typischer Weise Stellung und Wert des Geflügels in damaliger Zeit beschrieben. Erst nach Ende des Zweiten Weltkriegs fand das Hausgeflügel vermehrtes Interesse der Genetiker und Züchter, das eine erhebliche Leistungssteigerung besonders der Hühner ermöglichte. Landwirte, die einen neuen Erwerbszweig in der Hühnerhaltung sahen und nicht zuletzt die Ernährungswissenschaftler, die Geflügelfleisch als nahrhaft, leicht verdaulich und preiswert lobten, trugen gemeinsam zur Vergrößerung der Geflügelhaltung bei. Parallel zu dieser Entwicklung wurden neue Haltungs- und Ernährungsformen entwickelt, erprobt und in die tägliche Praxis eingeführt. Unbeeindruckt von negativen Kommentaren einzelner Personen und agiler Verbände zum Cholesteringehalt der Eier und der Art der neuartigen, oft engen Haltung des Geflügels stieg und stieg der Konsum von Ei und Fleisch unaufhörlich bis in die heutige Zeit. Allerdings nahmen auch die übertragbaren, infektiösen Krankheiten mit der stark ausgeweiteten Geflügelhaltung zu. Eher traditionell ausgebildete Tierärzte waren gut vertraut mit den Leistungseinbußen der Pferde, Rinder, Schweine und Schafe, hatten aber weder hinreichende Kenntnisse noch praktische Erfahrungen mit dem „Federvieh“. Um diesem misslichen Zustand abzuhelpfen, beschlossen die deutschen tierärztlichen Bildungsstätten speziell auf Geflügel ausgerichtete, selbständige Institute zu gründen und mit der Erforschung der Geflügelkrank-

heiten zu beauftragen. Auf einmütigen Beschluss der Gremien der damaligen Veterinärmedizinischen Fakultät, mit Zustimmung des Akademischen Senats und durch Erlass des einschlägig befassen Hessischen Ministeriums wurde ein „Institut für Geflügelkrankheiten“ gegründet.

Im Fachbereich Veterinärmedizin (FB 10) der JLU Gießen besteht seit dem Jahr 1967 eine selbständige Einrichtung, die sich ausschließlich mit Leben und Gesundheit des Geflügels befasst. Zum Personal gehörten im Jahr 1967 eine C4-Professur, zwei Tierärzte und technisches Personal. Ursprünglich trug diese Einrichtung den Namen „Institut für Geflügelkrankheiten“, was die Konzentrierung der wissenschaftlichen Arbeiten und der Lehre für Veterinärstudenten auf die damals überhandnehmenden *Krankheiten* des Geflügels betonen sollte. Die Aufgaben umfassten in den ersten Jahren seit der Gründung die Lehre über Haltung, Hygiene, Krankheiten, Therapie und Verhütung von Krankheiten des Hausgeflügels, wozu Hühner, Puten, Perlhühner, Wachteln, Enten, Gänse, Tauben und neuerdings auch der Strauß gezählt werden. Zusätzlich zur Lehre galten die Forschung und die Labordiagnostik infektiöser und nicht infektiöser Geflügelkrankheiten als Kernbereiche aller Arbeiten im „Geflügelinstitut“.

Zunehmend wurden in den folgenden Jahren auch Untersuchungen an vielen Wild-, Zoo- und Ziervögeln, aber auch Reptilien (Schlangen, Schildkröten und Echsen), Amphibien (Frösche, Lurche, Molche) sowie Fische (Süßwasser- und tropische Zierfische) durchgeführt. Folgerichtig wurde das Institut für Geflügelkrankheiten im Jahr 2002 umbenannt in *Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische*. Neben dem Hausgeflügel gilt seitdem das besondere Interesse den einheimischen, frei lebenden Vögeln von Spatz, Schwan, Stockente und Storch bis zum Adler sowie den fremdländischen Vögeln wie



Abb. 1: Zwei Steinkäuze (*Athene noctua*) aus einer zoologischen Einrichtung. Der Vogel links auf dem Bild zeigt ein Auge mit deutlich erkennbarer Keratitis. Aus Abstrichen von der Kornea und der Konjunktiva des erkrankten, nicht aber des gesunden Auges konnte ein Herpesvirus isoliert werden. (Quelle: Heidenreich/Kaletka 1977)

Papageien, Sittiche, Kanarienvögel, Pelikane, Pinguine und viele andere exotische Vogelarten. Lehr- und Forschungsobjekte sind stets gesunde, erkrankte und gestorbene Tiere. Halter, Züchter und Händler dieser zahlreichen Tierarten stellen ihre „Tierpatienten“ vor und erwarten Hilfen zur Lösung oder zukünftigen Vermeidung gesundheitlicher Beeinträchtigungen. In nicht seltenen Fällen erhalten wir von der örtlichen Feuerwehr und vom Technischen Hilfswerk eingefangene Wildvögel, besonders Bussarde, Schwäne, Stockenten, Reiher und Singvögel, die verletzt oder krank aufgegriffen wurden. Pro Jahr treffen mehrere Tausend Vögel und Reptilien diverser Arten bei uns ein. Diese Tiere werden umgehend untersucht, operiert oder anderweitig therapiert und den Eigentümern (meist) geheilt zurückgegeben.

### Forschungsschwerpunkt Herpesviren

Tägliche praktische Erfahrung und umfangreiche Statistiken belegen die stark hervortretende Bedeutung virusbedingter Krankheiten, wobei die

Herpesviren eine besonders große Rolle als Krankheits- und Todesursache spielen. Folgerichtig bildeten die Herpesviren des Geflügels und anderer Vögel sowie der Reptilien den langjährigen Forschungsschwerpunkt unserer Arbeiten (Kaleta, 2013). Deshalb soll beispielhaft an den Ergebnissen erläutert werden, was, wie und in welchen Zeiträumen ein Universitätsinstitut zu leisten vermag. Die nachfolgend beschriebenen Arbeiten beziehen sich auf den Zeitraum von 1982 (meine Berufung) bis zu meinem Ausscheiden aus dem aktiven Dienst im Jahr 2009.

Hinausgehend über praktische diagnostische und therapeutische Arbeiten an erkrankten Tieren wurden noch weitere Fragestellungen verfolgt, die sich auf die Eigenschaften der nachgewiesenen Virusarten und deren genaue Charakterisierung bezogen. Die bei vielen Wirbeltieren einschließlich des Menschen vorkommenden Herpesviren können einerseits zu schweren Krankheiten führen oder die Infektion mit einem Herpesvirus verbleibt für lange Zeiträume im Körper ohne Krankheitssymptome auszulösen.



Abb. 2: Europäischer Uhu (*Bubo bubo*) mit verletztem Auge in Folge eines Anflugs gegen ein Hindernis.  
(Quelle: Kaleta 1978)

Herpesviren besitzen in der Regel ein enges Wirtsspektrum, das heißt im Umkehrschluss, der Nachweis eines bestimmten Herpesvirustyps ermöglicht begründete Schlüsse auf die phylogenetische Verwandtschaft der Vögel, aus denen ein Herpesvirus stammt. Hier eröffnet sich ein neues Arbeitsgebiet. In anderem Zusammenhang beschäftigten wir uns mit selbst entwickelten Impfstoffen und den Möglichkeiten und Grenzen einer Immunprophylaxe. Eine Chemotherapie herpesvirusbedingter Erkrankungen war bisher nur begrenzt möglich. Auch zu diesem Bereich wurden erste erfolversprechende Laborarbeiten durchgeführt.

Nachfolgend soll in Form einer knappen Übersicht über die bisherigen Ergebnisse berichtet werden. Dies sind besonders die Nachweise von Herpesvirusarten bei Vögeln und Reptilien (1.), die verwandtschaftlichen Beziehungen derjenigen Vogelarten, aus denen solche Viren stammen (2.), die Schutzimpfungen mit selbst hergestellten Impfstoffen (3.) sowie die Chemotherapie spontan aufgetretener herpesvirusbedingter Erkrankungen ausgewählter Vogelarten (4.).

### **1. Nachweise von Herpesviren bei Vögeln und Reptilien**

Anlässe für Versuche zum Herpesvirusnachweis bzw. zum Ausschluss einer Herpesvirus-Infektion sind Krankheits- und Todesfälle, aber auch Untersuchungen im Rahmen von Leasing, Ankauf bzw. Verkauf gesunder Tiere sowie die beabsichtigte Zusammenstellung von Zuchtpaaren im Rahmen europäischer Erhaltungszuchtprogramme (EEP) selten gewordener Vogelarten und schließlich die Untersuchung von Jungvögeln, die in menschlicher Obhut aufgezogen und in die Freiheit entlassen werden sollen.

Die äußere Untersuchung vorgestellter Vögel ergibt eher selten typische Hinweise auf eine Herpesvirusinfektion. Allgemeine Schwäche, Abmagerung, Ausbleiben der Futter- und Tränkwasseraufnahme sowie Veränderungen der Kotbeschaffenheit können Hinweise geben, sind im Einzelfall aber wenig hilfreich. Allerdings sind hin und wieder Symptome wie eine Keratitis erkennbar, die Folge einer Herpes-

virusinfektion sind (Abb. 1). Zum Vergleich zeigt die Abb. 2 die Folgen eines Anflugtraumas am Auge eines Uhus.

Die pathologischen Veränderungen an den inneren Organen nach natürlichen Herpesvirusinfektionen lassen sich anlässlich von Sektionen typischerweise vier Formen zuordnen. Dies sind (a) blutende Bereiche in Luftröhre, Lunge und Darmkanal, (b) nekrotische Bezirke in den großen parenchymatösen Organen, (c) Lähmungen der Flügel und Beine sowie (d) lymphoide oder lymphoplasmazytische Tumoren, besonders in Leber, Milz, Herz, Muskulatur, Rachen, Kloake, Pankreas und anderen inneren Organen. Keiner dieser Befunde beweist jedoch mit hinreichender Eindeutigkeit ein Herpesvirus als deren kausale Ursache.

Ein besonderes Charakteristikum der Herpesviren ist deren Wechsel von offensichtlicher Krankheit mit Vermehrung und Ausscheidung des Virus zur latenten, subklinischen Form ohne nennenswerte Vermehrung und ohne Ausscheidung des persistierenden Herpesvirus. Schließlich muss noch erwähnt werden, dass nach einer erfolgten Infektion nicht in jedem Fall deutliche Krankheitssymptome und pathologische Veränderungen auftreten müssen.

Die persistierenden, subklinischen Verläufe besitzen eine besondere Bedeutung für die Epidemiologie, weil stressbedingt ein Aufflammen mit Virusvermehrung möglich ist, was wiederum die lokale oder territoriale bis interkontinentale Verschleppung der Herpesviren begünstigt.

In einer Langzeitstudie (1983 bis 2001) wurden insgesamt 948 Blutproben von 253 mehrfach in vier Rehabilitationszentren beprobten Weißstörchen untersucht. Es konnte in den weißen Blutzellen des zirkulierenden Bluts vielfach das Storch-Herpesvirus isoliert werden. Auffallend waren die häufigeren Virusisolierungen während des Frühlings (März/April) im Vergleich zu den geringeren Häufigkeiten im Spätsommer (August/September). In die Frühjahrszeit fällt die Phase der Brut und Jungtieraufzucht sowie die Beschaffung hinreichend großer Futtermengen, was generell als Stress gedeutet wird, was zur Vermehrung und dadurch zum gelungenen Virusnachweis führt. Alle getesteten

253 Weißstörche blieben jedoch während neun bis zwölf Jahre frei von Anzeichen einer herpesvirusbedingten Erkrankung, obwohl die positiv getesteten Weißstörche nachweislich infektiöses Virus in ihren peripheren Blutleukozyten besaßen und dieses Virus auch mit ihrem Kot ausschieden (Kaleta und Kummerfeld, 2012).

Demgegenüber zeigten Untersuchungen an gestorbenen, frei lebenden Schwarz- und Weißstörchen anderer Herkunft, dass diese Tiere an den Folgen massiver Herpesvirusvermehrung mit stark ausgeprägten pathologischen Veränderungen in vielen inneren Organen gestorben waren.

Ausgangsmaterialien für sämtliche Virusnachweise aus Vögeln unterschiedlicher Quellen waren stets Tupferproben aus Rachen, Konjunktiva oder Kloake, aber auch innere Organe gestorbener Vögel und Reptilien. Nach Übertragung dieser Proben auf empfängliche Zellkulturen, meist Hühnerembryofibroblasten, entsteht nach einigen Tagen im positiven Fall ein aus abgerundeten Zellen und stark vergrößerten Zellkernen bestehender zytopathischer Effekt. Der Virusisolierung schließt sich der Nachweis derjenigen Eigenschaften an, die für Herpesviren charakteristisch sind (Pellett et al., 2012). Diese umfassen die lipidhaltige äußere Umhüllung der Viruspartikel (Envelope), der Gehalt an doppelsträngiger Desoxyribonukleinsäure (DNS) sowie Größe, Form und äußere Virushülle und innere Strukturen (Kapsomeren) der Viruspartikel mittels elektronenmikroskopischer Untersuchung (Abb. 3). Erst in neuerer Zeit wurden die diagnostischen Methoden durch die Einführung molekular-biologischer Verfahren erweitert bzw. ersetzt.

Heute werden zur Virusdiagnose mehrere Methoden zur Extraktion der Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus Probenmaterial eingesetzt. Die Bestimmung der Virusspezies erfolgt an Hand von Fragmenten der viralen DNS mittels *nested consensus primer* Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durch mehrere PCRs, die eine Vielzahl unterschiedlicher Herpesviren erkennen kann. Zur Erkennung und gegenseitigen Abgrenzung von Herpesvirus-Varianten werden häufig die Spaltung gereinigter DNS mit Restriktionsendo-



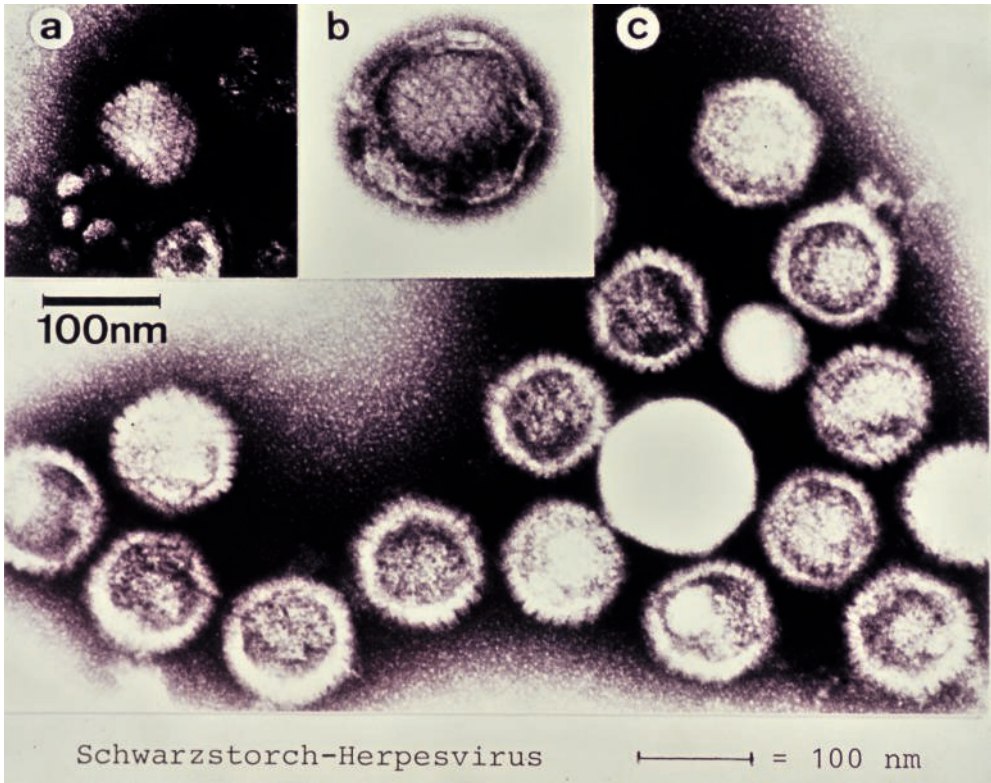


Abb. 3: Elektronenmikroskopische Darstellung von Herpesviruspartikeln, isoliert aus der Leber eines Schwarzstorchs (*Ciconia nigra*). Zu erkennen sind Virionen mit Hülle und die hexagonale Struktur des Viruskapsids mit Kapsomeren. (Quelle: Kaleta et al. 1980)

nukleasen, die Untersuchung des DNS-abhängigen DNS-Polymerase-Gens durch unterschiedliche PCRs sowie die anschließende Sequenzierung zur Bestimmung der Nukleotide eingesetzt (Mathes et al., 2001; Mundhenk et al., 2009).

Literaturbekannt sind bisher ca. 30 unterscheidbare Arten bzw. Varianten der Herpesviren der Vögel, wobei mehr als die Hälfte in unseren Laboratorien erstmals entdeckt und nachfolgend beschrieben worden ist. Unsere Publikationstätigkeit führte zur Etablierung eines Konziliarlabors für die Herpesviren der Vögel und Reptilien. Dadurch erhielten wir auch aus anderen Ländern und Labors verdächtige Herpesviren zur näheren Untersuchung und zur systematischen Zuordnung.

Bei allen Arten des Hausgeflügels gelangen bisher Herpesvirusnachweise. Zusätzlich zu

Schwarz- und Weißstörchen wurden aus vielen Arten der Papageien und Sittiche, der Tauben, Falken und Adler, der Kraniche, Finkenvögel, Tukane und Kormorane Herpesviren isoliert und näher beschrieben.

Auch aus Schildkröten mit deutlicher Entzündung der Mundhöhle gelang die Anzüchtung von zwei verschiedenen Herpesviren (Marchang et al., 2001; Mathes et al., 2001; Teifke et al., 2001; Tornede, 2006). Diese Landschildkröten lebten in großen Zuchtbeständen in der Türkei, in Frankreich, Marokko, Deutschland und den USA, wurden in diesen Ländern untersucht und die dort entnommenen Proben konnten bei uns in Gießen virologisch untersucht werden. Regelmäßig wurde Herpesvirus isoliert und dieses Virus von denen der Vögel unterschieden. Ebenso wie Vögel können erkrankte und äußerlich unauffällige Schildkrö-

ten für lange Zeiträume Träger und Ausscheider dieser Viren sein (Tornede, 2006). Die Schildkröten-Herpesviren sind hinsichtlich ihres Genoms und serologisch nicht identisch mit den Herpesviren der Vögel und Säugetiere.

## **2. Verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Vögeln mit Herpesvirusnachweisen**

Die Systematik der Vögel ist trotz zahlreicher Bemühungen in Vergangenheit und Gegenwart noch immer im Fluss. Als Taxa dienten Carl von Linné (1758) äußerlich erkennbare und anatomische Merkmale, Brutbiologie, natürliche Verbreitungsgebiete, typisches Verhalten einschließlich Stimmäußerungen, Standorttreue oder circannaler Zug in die Winter- bzw. Sommerquartiere. In neuerer Zeit werden zusätzlich molekulare Merkmale der Ribonukleinsäure (RNS) und DNS aufgespürt und auf Eignung zur verbesserten Einteilung aller ca. 9.000 Vogelarten geprüft.

Unsere Herpesviren aus vielen Vogelarten ließen in Anbetracht des relativ engen natürlichen Wirtsspektrums der Herpesviren die Frage aufkommen, ob identische Herpesviren aus verschiedenen Vogelarten gesicherte Hinweise auf eine nähere Verwandtschaft der Vögel geben können. Diese Fragestellung soll an einem Beispiel erläutert werden. Derzeit werden alle Tauben in die Ordnung Columbiformes, alle Eulen in die Ordnung Strigiformes, alle Falken in die Ordnung Falconiformes und schließlich alle Adlerartigen in die Ordnung Accipitriformes gestellt. Verblüffenderweise konnte aus Vögeln dieser vier derzeit getrennt geführten systematischen Ordnungen nur ein Herpesvirus nachgewiesen werden, das mit den etablierten Methoden nicht unterscheidbar ist, von einer Vogelart auf die andere auf natürlichen Wegen übertragen werden kann und zu gleichen Veränderungen an den inneren Organen führt. Diese Feststellung leitet zur Frage, ob denn die Zuordnung der genannten Vögel zu vier verschiedenen Ordnungen noch immer berechtigt ist oder ob die derzeitige Systematik einer Revision bedarf. Dies ist eine wichtige Frage im Bereich der Ornithologie, aber auch ein gewich-

tiger Punkt in der veterinärmedizinischen Epidemiologie und Hygiene.

Als ein weiteres Beispiel für den Nutzen der Herpesvirologie als Hilfskriterium der Systematik seien die diversen Herpesviren aus Vögeln der Ordnung Sperlingsvögel (Passeriformes) genannt. Diese Ordnung umfasst ca. die Hälfte aller derzeit bekannten 9.000 Vogelarten. Denkbar wäre eine Konvergenz dieser Vögel mit Anpassung ihrer Struktur und ihres Verhaltens an jeweilige Lebensräume und Nahrungsspektren. Wir konnten aus Sperlingsvögeln mindestens sechs im Virusneutralisationstest unterscheidbare Herpesviren isolieren (Blumenstein, 1993). Hieraus ergeben sich zwei Folgerungen, die einerseits eine bereits bekannte Tierartspezifität der Herpesviren beweisen und andererseits – auf Grund der erkennbaren Kreuzreaktionen – für gegenseitige Virusübertragungen zwischen eng verwandten Arten der Sperlingsvögel sprechen. Mit Blick auf die derzeitige Systematik ergeben sich aus diesen Ergebnissen zwei Schlüsse. Entweder kommen spontan bei vielen Sperlingsvögeln tatsächlich nicht unterscheidbare Herpesviren vor, was die Platzierung aller Herpesvirus-positiven Vögel in eine große Ordnung rechtfertigen würde. Weil aber z. B. das Virus aus einem Japanischen Mövchen (*Lonchura striata*) nur mit seinem homologen Antiserum, nicht aber mit den anderen Antiseren reagierte, ist zu folgern, dass dieses Virus in eine andere systematische Gruppe zu stellen wäre. In diesem Fall bedarf die bisher gebräuchliche Systematik dieser großen Vogelgruppe einer Revision mit Aufteilung in mehrere Ordnungen.

## **3. Impfungen zum Schutz gegen die Folgen einer Herpesvirus-bedingten Krankheit**

Sehr lange Zeit wurde in der Fachwelt die Meinung vertreten, dass eine Schutzimpfung zur Verhütung von Herpesvirus-bedingten Krankheiten a priori nicht möglich sei. Das Gegenteil wurde Anfang der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts eindrucksvoll bei der durch Herpesviren verursachten Marekschen Krankheit, einer mit Lähmungen und Tumoren einhergehenden, sehr

häufigen und verlustreichen Krankheit der Hühner, bewiesen. Ausgangspunkt dieser Beweisführung war die Beobachtung einer spontanen, aber ohne klinische Folgen verlaufende Herpesvirusinfektion der Pute. Putenhalter sahen keinerlei Krankheitsanzeichen, wenn sie ihre Hühnerküken gemeinsam mit Puten in einem Raum aufzogen. Später wurde das frische, für andere Zwecke nicht verwendbare Blut aus Puten, einen Tag alten Hühnerküken injiziert, was ebenfalls zum Ausbleiben der Marekschen Krankheit bei erwachsenen Hühnern führte. Diese eher anekdotischen Mitteilungen der Geflügelhalter veranlassten Virologen zu Versuchen zum Virusnachweis. Tatsächlich konnte ein Herpesvirus aus Putenblut isoliert werden, das vom Herpesvirus der Hühner unterscheidbar war, aber eine deutliche Schutzwirkung der Hühner entfaltete. Heute ist dieses nun in Zellkulturen vermehrte Puten-Herpesvirus ein weltweit eingesetzter, sehr zuverlässiger Impfstoff zur Verhütung der Marekschen Krankheit der Hühner.

Eine weitere Beobachtung aus dem Kreis der Hühnerhalter erreichte uns mit der Mitteilung, dass längst nicht alle Hühner an der Marekschen Krankheit in gleicher Schwere und Häufigkeit erkranken. Im Gegenteil: In manchen Herden traten hohe Verluste auf, in anderen Herden blieben nahezu alle Hühner zeitlebens gesund. Zur Überprüfung dieser Beobachtung haben wir aus erkrankten und gesunden Hühnern viele Versuche zur Isolierung und Charakterisierung von Herpesviren angestellt und die erhaltenen Virusisolate auf Virulenz im Huhn geprüft (Kaleta, 2013). Tatsächlich konnten Herpesviren aus klinisch gesunden Hühnern nach Injektion in junge Hühnerküken die Mareksche Krankheit zuverlässig verhüten. Folglich existiert im Huhn nicht nur ein hochgradig pathogenes, sondern auch ein zweites Herpesvirus, das der Marekschen Krankheit vorbeugen kann und deshalb als naturgegebener „Impfstoff“ wirksam ist.

Seit den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts ist bei südamerikanischen Papageien eine verlustreiche Krankheit bekannt, die nach ihrem Erstbeschreiber als Pachecosche Papageienkrankheit (PPK) bezeichnet wird. Durch den internationalen Handel mit diesen meist sehr wertvollen Vögeln gelangte das ursächliche

Herpesvirus in fast alle Länder Amerikas, Europas und Asiens. Wir haben ebenfalls solche Papageien untersucht und ein bisher noch nicht näher charakterisiertes Papageien-Herpesvirus nachweisen können. Aus solchen Virusisolaten wurde ein inaktiver Impfstoff hergestellt und empfänglichen Papageien zur Immunisierung injiziert. Daraufhin blieben Symptome und Verluste durch die PPK aus. Heute wird dieser von uns hergestellte bestandsspezifische (autologe) Impfstoff aus Herpesviren von Papageien in vielen Papageienbeständen in mehreren europäischen Ländern zur Verhütung dieser Krankheit erfolgreich eingesetzt.

Bei Papageien tritt neben der PPK eine tumoröse Erkrankung der Schleimhäute des Rachens und der Kloake auf, die als interne Papillomatose der Papageien (IPP) bezeichnet wird. Neben diesen Papillomen werden auch Karzinome in der Bauchspeicheldrüse sowie in den Gallengängen der Leber beobachtet, die häufig zum Tod der erkrankten Papageien führen (Mundhenk et al., 2009). Weil die topikale Applikation des Virostatikums Aciclovir® nur wenig bis keine Heilungserfolge erbrachte, entschlossen wir uns, chirurgisch entnommenes Tumorgewebe zu homogenisieren und zu formalinisieren und dieses Material mit einem Adjuvans intramuskulär den erkrankten Papageien zu injizieren. Tatsächlich konnten wir nach mehrfacher Injektion dieses Impfstoffs eine Regression der Tumoren in Rachen und Kloake bis hin zur völligen Ausheilung beobachten (Krautwald-Junghanns et al., 2000).

Erste Versuche zur Immunisierung von Landschildkröten in einem italienischen, chronisch mit Herpesvirus infizierten Zuchtbestand waren allerdings bisher nur bedingt erfolgreich. Der verwendete inaktivierte Impfstoff wurde lokal und systemisch gut vertragen, die entstandenen post-vakzinalen Antikörper konnten aber eine Virusausscheidung nicht vollständig verhindern (Marschang et al., 2001).

#### **4. Chemotherapie der Herpesvirus-bedingten Krankheiten?**

Wir haben niemals gezielt nach wirksamen Chemotherapeutika zur Heilung oder Verhü-

tung von Herpesvirus-bedingten Krankheiten der Vögel gesucht. Im Gegenteil: Gänzlich andere Wünsche standen im Vordergrund, die kurz skizziert werden sollen. Wenn man Versuche zur Virusisolierung mittels Zellkulturen anstellt, vermehren sich in diesen Zellkulturen immer wieder unerwünschte Schimmel- und Hefepilze, die ihren Ursprung im pilzhaltigen Probenmaterial haben. Um diesem Mangel zu begegnen, wurden im Handel erhältliche Wirkstoffe mit bekannter Wirksamkeit gegen Pilze (Antimykotika) im direkten Vergleich zum bisher verwendeten Antimykotikum Nystatin® auf ihre ggf. bessere Wirksamkeit gegen Pilze bei gleichzeitiger Unschädlichkeit geprüft. Wesentlich war dabei, dass die Anzüchtung und Vermehrung der Viren nicht gehemmt wird. Hierzu wurden in der Virusstammsammlung vorhandene behüllte und nicht behüllte RNS- und DNS-Virusstämme in Gegenwart mehrerer Antimykotika vermehrt und die erhaltenen Virusgehalte quantitativ bestimmt. Nach aller Erfahrung hatte das bisher verwendete Nystatin® keinerlei messbaren Einfluss auf die Virusvermehrung. Auch das Antimykotikum Amphotericin B beeinflusste die Vermehrung der verwendeten Viren nicht.

Zu unserer Überraschung unterdrückte der Zusatz der als Antimykotika seit langem bekannten Wirkstoffe Clotrimazol und Itraconazol vollständig die Vermehrung eines Herpesvirus aus einer Taube (Lücker und Kaleta, 2013). Die beiden Azole Clotrimazol und Itraconazol hemmen bekanntermaßen die Vermehrung von Schimmel- und Hefepilzen *in vitro* und *in vivo* und sind deshalb für diese Indikation in Deutschland seit 1983 bzw. seit 1991 zugelassen worden. Ein direkter Einfluss von Clotrimazol und Itraconazol auf die Vermehrung des Tauben-Herpesvirus war bis dato unbekannt. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Vermehrung nicht nur der Pilze, sondern auch der Herpesviren signifikant gehemmt wird.

Unsere bisherigen Versuche mit den beiden Azolen und einem Tauben-Herpesvirus lassen bereits erkennen, dass auch etablierte Chemotherapeutika für weitere Anwendungsgebiete geeignet sein können. Allerdings muss einschränkend hin-

zugefügt werden, dass diese Ergebnisse bisher auf Studien mit Tauben-Herpesvirus in Zellkulturen beruhen. Eine Prüfung der Wirksamkeit der beiden Azole gegen Herpesviren in der Taube und anderen Vögeln steht noch aus.

## Fazit

Erst im Jahr 1967 war die Gründung eines selbstständigen Instituts für Geflügelkrankheiten im Fachbereich Veterinärmedizin der JLU Gießen möglich, das sich zunächst mit Arbeiten am Hausgeflügel und in späteren Jahren auch mit frei lebenden sowie Zoo- und Ziervögeln, aber auch mit Reptilien, Amphibien und Fischen befasste. Die deutliche Erweiterung des Spektrums der betreuten Tierarten stellt hohe Anforderungen an diagnostische, therapeutische und prophylaktische Arbeiten. Dieser Beitrag befasst sich speziell mit den Herpesviren der Vögel und Reptilien, deren spezifische Eigenschaften und Verbreitung sowie mit den Möglichkeiten und Grenzen einer aktiven Immunisierung. Erste Ansätze zu einer erfolgversprechenden Chemotherapie der Herpesvirusinfektion der Taube auf der Basis von Clotrimazol und Itraconazol werden beschrieben. Weitere Studien an Herpesviren der Vögel und Reptilien bleiben auch zukünftig wesentliche Bereiche der wissenschaftlichen Arbeiten der hiesigen Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische.

## Literatur:

- Blumenstein, V. (1993): Isolierung und biologische Eigenschaften von sechs neuen Herpesviren aus verschiedenen Sperlingsvögeln (Passeriformes). Veterinärmedizinische Dissertation, Gießen.
- Heidenreich, M., und Kaleta, E. F. (1977): Hepatosplenitis infectiosa strigum: ein Beitrag zum Wirtsspektrum und zur Übertragbarkeit des Eulen-Herpesvirus. Fortschritte der Veterinärmedizin 28, 198–203.
- Kaleta, E. F. (1978): Comparative characteristics of herpesviruses of birds. In: Kato, S., Horiuchi, T., Mikami, T., and Hirai, K. (eds.). Proceedings of the 3rd International Symposium on Marek's disease. Sept. 12–16, 1988, Osaka, Japan, pp. 387–397.
- Kaleta, E. F., Mikami, T., Marschall, H.-J., Heffels, Ursula, Heidenreich, M., und Stiburek, B. (1980): A new herpesvirus isolated from Black Storks (*Ciconia nigra*). Avian Pathology 9, 301–310.
- Kaleta, E. F. (2013): Hausgeflügel, Zier- und Wildvögel. Reptilien. Band II: Tätigkeitsbericht zu Forschungen über



Geflügelkrankheiten. VVB Lauferweiler Verlag, Gießen. ISBN: 978-3-8359-5995-8.

Kaleta, E. F., and Kummerfeld, N. (2012): Isolation of herpesvirus and Newcastle disease virus from White Storks (*Ciconia ciconia* Linné, 1758) in four rehabilitation centres in Northern Germany during 1983 to 2001 and failure to detect antibodies against avian influenza A viruses of the subtypes H5 and H7 in these birds, in: *Avian Pathology* 41, 383–389.

Krautwald-Junghanns, M.-E., Kaleta, E. F., Marschang, R. E., und Pieper, K. (2000): Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie der Papillomatose des aviären Gastrointestinaltraktes, in: *Tierärztliche Praxis (Kleintiere)* 28, 272–278.

Lücker, S., und Kaleta, E. F. (2013): Das Herpesvirus der Taube – Symptome und Ansätze zur Therapie. *Kleintiermedizin*, im Druck.

Marschang, R. E., Milde, K., and Bellavista, M. (2001): Virus isolation and vaccination of Mediterranean tortoises against a chelonid herpesvirus in a chronically infected population in Italy, in: *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 108, 376–379.

Mathes, K. A., Jacobson, E. R., Blahak, S., Braun, D. R., Schumacher, I. M., and Fertard, B. (2001): Mycoplasma and herpesvirus detection in European terrestrial tortoises in France and Marokko. *Proceedings of the Annual Conference of the Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians (ARAV)*, Orlando, Florida, USA, pp. 97–99.

Mundhenk, L., Müller, K., Lierz, M., Lüscho, D., Stahl, T., Müller, H., and Johne, R. (2009): Psittacid herpesvirus DNA in a pancreatic duct carcinoma in a macaw, in: *The Veterinary Record* 164, 306–308.

Pellet, P. E., Davison, A. J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G. S., Lacoste, V., Minson, A. C., Nicholas, J., Roizman, B., Studdert, M. J., and Wang, F. (2012): Order Herpesvirales. In: King, A. M. Q., M. J. Adams, E. B. Carstens and E. J. Lefkowitz (eds.). *Virus taxonomy: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. Elsevier Inc., London, Amsterdam, pp. 99–123.

Teifke, J. P., Löhr, C. V., Marschang, R. E., Osterrieder, N., and Posthaus, H. (2001): Detection of chelonid herpesvirus DNA by nonradio-active in situ hybridization in tissues from tortoises suffering from stomatitis-rhinitis-complex in Europe and North America, in: *Veterinary Pathology* 37, 377–385.

Tornede, C. (2006): Untersuchungen zur Differenzierung von Herpesviren bei Landschildkröten durch Restriktionsendonukleasen, Serumneutralisationstest und PCR. *Veterinärmedizinische Dissertation*, Gießen.

### *Kontakt:*

Prof. Dr. med. vet., Dr. h.c. Erhard F. Kaleta  
Klinik für Vögel, Reptilien,  
Amphibien und Fische  
Fachbereich Veterinärmedizin (FB 10)  
Frankfurter Straße 91–93  
35392 Gießen  
Telefon 0641 99-38448  
erhard.f.kaleta@vetmed.uni-giessen.de